

ROFECOXIB

L.R. ARBOLEYA

RESUMEN

Rofecoxib, el primer COXIB comercializado en Europa, presenta un perfil de efectos adversos gastrointestinales muy inferior al de los AINE, con los que comparte niveles de eficacia antiinflamatoria y analgésica. Utilizado a dosis de 50 mg diarios es muy útil en el dolor agudo, mientras que la dosis de elección en dolor crónico es la de 25 mg/d. La seguridad digestiva del fármaco nos permite utilizarlo a dosis plenas en procesos crónicos, durante un tiempo suficiente para asegurar una eficacia mantenida. Este hecho sumado a un mejor perfil de tolerabilidad explica los resultados de los estudios observacionales, en los que rofecoxib muestra unos niveles superiores de satisfacción por parte de los pacientes. Estamos, por tanto, ante una buena alternativa en el manejo del dolor agudo y crónico.

Palabras clave: Rofecoxib. Dolor agudo. Dolor crónico.

SUMMARY

Rofecoxib, first the COXIB commercialized in Europe, displays a profile of gastrointestinal adverse effects better than NSAID, which it shares levels of antiinflammatory and analgesic effectiveness. Used to daily doses of 50 mg is very useful in the acute pain, whereas the dose recommended in chronic pain is the 25 mg/d. The gastrointestinal security of the drug allows us to use it to total doses in chronic processes, during a time sufficient to assure a maintained effectiveness. This fact added to a better profile of tolerability explains the results of the observational trials, in which rofecoxib shown higher levels of satisfaction on the part of the patients. We have, therefore, a good alternative in the treatment of the acute and chronic pain.

Key words: Rofecoxib. Acute pain. Chronic pain.

Dirección para correspondencia:

Luís R. Arboleya
Sección de Reumatología
Hospital de Cabueñes
Cabueñes, s/nº
33394 Gijón (Asturias)

INTRODUCCIÓN

Las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX 1, COX 2) catalizan el paso inicial durante la transformación del ácido araquidónico de la membrana celular en una serie de productos biológicamente muy activos que se denominan prostanoideos. Estos mediadores locales, cuyas acciones son altamente dependientes del entorno metabólico donde se produzcan, van a intervenir en una amplia variedad de procesos, entre los que destacan la modulación de la reacción inflamatoria, citoprotección gastrointestinal, hemostasis y trombosis, hemodinámica renal, angiogénesis y transformación neoplásica¹. El desarrollo de la hipótesis de la COX 2, a lo largo de la década pasada, ha permitido conocer las diferencias estructurales y fisiológicas entre ambas isoenzimas (Tabla 1) y, como consecuencia de ello, el desarrollo de una nueva clase de fármacos, denominados inhibidores selectivos de COX 2 (COXIB), cuya eficacia analgésica y antiinflamatoria es equivalente a la que poseen las dosis plenas de los AINE no selectivos, aunque, a diferencia de éstos, van a poseer un perfil de seguridad gastrointestinal muy superior.

Rofecoxib, el primer COXIB comercializado en Europa, contiene en su estructura una cadena lateral que le confiere selectividad frente a COX 2 en dosis terapéuticas (Fig. 1), lo que ha sido demostrado tanto a nivel experimental como en una notable serie de ensayos clínicos, en los que

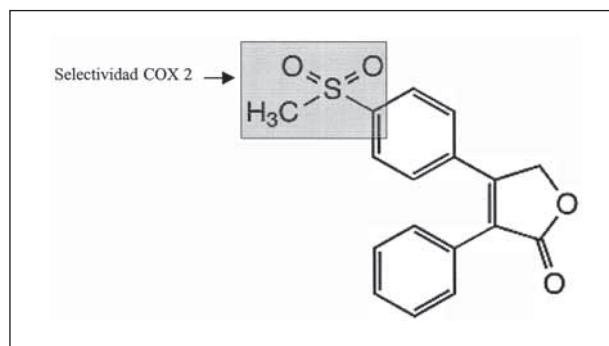


Figura 1. Estructura de rofecoxib

se ha objetivado que su perfil de eficacia es similar a las dosis más altas de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos. Sin embargo, su estructura le impide bloquear la acción de COX 1, lo que implica que la incidencia de efectos adversos gastrointestinales resulte significativamente menor que la observada con los AINE graves comparadores. También se ha observado que provoca menos abandonos del tratamiento debido a síntomas dispépticos inespecíficos, lo que puede indicar un mejor perfil de tolerabilidad y facilitar su utilización a largo plazo en los procesos que cursan con dolor o inflamación crónicos².

La presente revisión tiene como objetivo presentar una síntesis de los hallazgos más recientes publicados sobre rofecoxib, tanto desde el punto de vista experimental como de su utilización en la práctica clínica.

Tabla 1. Características diferenciales ente las dos isoenzimas de la ciclooxigenasa

Características	COX-1	COX-2
Gen responsable	Cromosoma 9q32-33,3 (22 kb)	Cromosoma 1q25,2-25,3 (8,3 kb)
Tejidos donde se expresa	Constitutiva prácticamente en todos, pero especialmente en monocitos/macrófagos, plaquetas, estómago y riñón.	Inducida en células endoteliales, sinoviocitos, condrocitos, fibroblastos, células musculares lisas del miometrio y de paredes vasculares, células granulosas de ovario. Constitutiva en Sistema Nervioso Central y riñón. Posiblemente también en algunos tipos tumorales (adenocarcinoma).
Inductores	Desconocidos	Inespecíficos: IL-1, TNF α , Endotoxina, EGF. Específicos: LH en células de ovario y HDL-colesterol en células musculares lisas.
Peso molecular	72.000	72.000
Aminoácidos	600-602	603-605
Localización intracelular	Retículo endoplásmico	Membrana del núcleo y retículo endoplásmico.

EFICACIA

Dolor agudo

Existe una fuerte evidencia de que rofecoxib es eficaz en el control del dolor posquirúrgico y tras extracción de dos terceros molares (modelos clásicos de dolor agudo). Al menos 5 ensayos clínicos controlados han sido publicados, así como una revisión sistemática³. En estos estudios, se utilizaron como variables de respuesta el área bajo la curva de mejoría del dolor a las 6 horas de la dosis única de 50 mg y el tiempo requerido para que el paciente solicite nueva dosis antiálgica. Todos los ensayos mostraron eficacia estadísticamente significativa a favor de rofecoxib, con un 54% de pacientes que obtenía al menos una mejoría superior al 50% comparado con un 11% del grupo placebo. El NNT para obtener una reducción del dolor de, al menos, el 50% durante 6 horas es de 2,3 (2,0-2,6). El tiempo medio de remedicación fue de 1,9 horas para placebo, de 7,4 horas para ibuprofeno 400 y de 13,6 horas para rofecoxib 50 mg (Fig. 2). Estos resultados son consistentes con una superioridad de rofecoxib en dosis simple de 50 mg, sobre placebo y otros analgésicos en cuanto al parámetro más relevante de eficacia (Tabla 2) y de la superioridad frente a ibuprofeno 400 mg en la duración del efecto analgésico.

Recientemente, ha sido comercializada una nueva presentación de rofecoxib, en dosis de 50 mg (máxima eficacia analgésica), para su utilización en períodos cortos en pacientes con dolor agudo y dis-

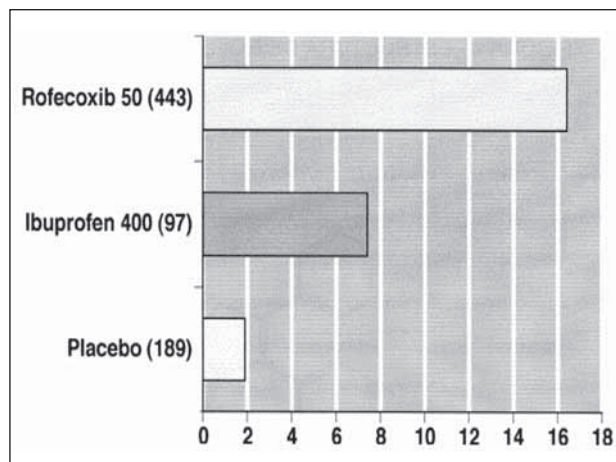


Figura 2. Tiempo transcurrido hasta que el paciente solicita de nuevo medicación analgésica (tomada de Balden, et al., 2002).

Tabla 2. Número de pacientes a tratar (NNT) necesario para obtener una reducción del dolor del 50% o superior con diferentes fármacos analgésicos (tomado de Balden, et al. 2002)

Fármaco	Nº de pacientes	NNT (IC 95%)
Rofecoxib 50 mg	675	2,3 (2,0 a 2,6)
Diclofenaco 50 mg	738	2,3 (2,0 a 2,7)
Ibuprofeno 400 mg	4.703	2,4 (2,3 a 2,6)
Morfina 10 mg (IM)	946	2,9 (2,6 a 3,6)
Paracetamol 1.000 mg	2.759	3,8 (3,4 a 4,4)
Paracetamol 600/650 mg + codeína 60 mg	1.123	4,2 (3,4 a 5,3)
Aspirina 600/650 mg	5.061	4,4 (4,0 a 4,9)

menorrea primaria. Su financiación ha sido excluida de la Seguridad Social, lo que, presumiblemente, limitará su prescripción. No obstante, al ser un fármaco específicamente comercializado para dolor agudo, con períodos recomendados de utilización no superiores a 5 días, el coste de un ciclo terapéutico va a resultar en la práctica (envases de 5 comprimidos) muy inferior al de sus homólogos de 12,5 y 25 mg, dosis más adecuadas para dolor crónico, lo que puede favorecer su utilización en pacientes con dolor agudo rebelde a analgésicos convencionales.

Artrosis

La artrosis es la enfermedad reumática más común y es una causa habitual de discapacidad entre la población de mayor edad, un sector demográfico en clara tendencia ascendente. El dolor crónico y la rigidez articular provocan una notable reducción de la calidad de vida, que obliga a estos pacientes a consumir con frecuencia AINE no selectivos que provocan una elevada frecuencia de complicaciones gastrointestinales. La aparición de los COXIB ha supuesto una verdadera revolución en el tratamiento a largo plazo de estos procesos. Sin embargo, al producirse un incremento excesivo en las prescripciones, a pesar de los esfuerzos de las sociedades científicas elaborando guías de uso racional de estos productos, las entidades gestoras sanitarias han introducido visados de inspección para limitar la prescripción que han generado una dura polémica⁴. Es deseable que esta medida sea temporal, ya que los COXIB constituyen una buena alternativa en la artrosis. Debemos insistir de nuevo en que la artrosis sintomática debe ser tratada inicialmente con medidas básicas simples y paracetamol a dosis de hasta 4 gramos, utilizando AINE no selectivos en pacientes sin factores de riesgo gastrointestinal. En los pacientes con algún factor de riesgo (edad

superior a 60 años, antecedentes de úlcera gastroduodenal documentada o complicación de la misma, terapia concomitante con fármacos antiagregantes o anticoagulantes) en los que hayan fracasado las medias básicas simples y el paracetamol, rofecoxib sería el tratamiento de elección. En la figura 3 se puede observar la última propuesta terapéutica del *American College of Rheumatology*.

Artritis Reumatoide

La Artritis Reumatoide es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente, con una prevalencia estimada en España del 0,5% de la población general. A pesar de los recientes avances terapéuticos conseguidos fundamentalmente por las terapias biológicas, los pacientes con AR precisan con frecuencia la utilización de fármacos antiinflamatorios durante largos períodos de tiempo. El carácter de enfermedad inflamatoria sistémica y el consumo frecuente de glucocorticoides a dosis bajas provocan en los pacientes con AR un incremento basal del riesgo de complicaciones gastrointestinales relacionadas con los AINE. Por ello, los COXIB constituyen una alternativa eficaz y segura durante los períodos de actividad inflamatoria o dolor, independientemente de la existencia de antecedentes gastrointestinales o de edad superior a 65 años.

Una reciente revisión sistemática de la *Cochrane collaboration*⁵ mostró una eficacia de rofecoxib a dosis de 25 y 50 mg/d superior a placebo (ACR 20)

y similar a naproxeno a dosis de 500 mg/12 horas. No hubo diferencias entre ambas dosis. El perfil de seguridad digestiva resultó favorable a rofecoxib: la tasa combinada de eventos gastrointestinales complicados clínicamente significativos (perforaciones, hemorragias, obstrucciones o úlceras sintomáticas) fue más baja frente a naproxeno (RR: 0,46; IC 95%: 0,34-0,63) debido a una reducción en la incidencia de úlceras y hemorragias. En cuanto a seguridad cardiovascular, en el grupo de rofecoxib se observó un mayor riesgo de padecer un evento cardiovascular (45/4047 = 1,1% vs 19/4029 = 0,47%) (RR: 2,36; IC 95%: 1,38-4,02) y un infarto de miocardio no fatal (18/4047 = 0,44% vs 4/4029 = 0,1%) (RR: 4,48; IC 95%: 1,52-13,23). Este hallazgo, motivo de notable interés que trascendió incluso más allá del campo científico, no ha sido confirmado en otros estudios que utilizaban otros AINE comparadores y será analizado más adelante.

Cáncer

Desde que, hace 20 años, Waddell y Loughry observaron casualmente que sulindac, un análogo de la indometacina, causaba regresión de pólipos intestinales, se han realizado múltiples estudios que analizan el papel de la inhibición de las ciclooxigenasas en la prevención primaria y secundaria del cáncer. El proceso que más investigación ha generado, desde entonces, es la poliposis adenomatosa familiar, una enfermedad hereditaria con carácter autonómico

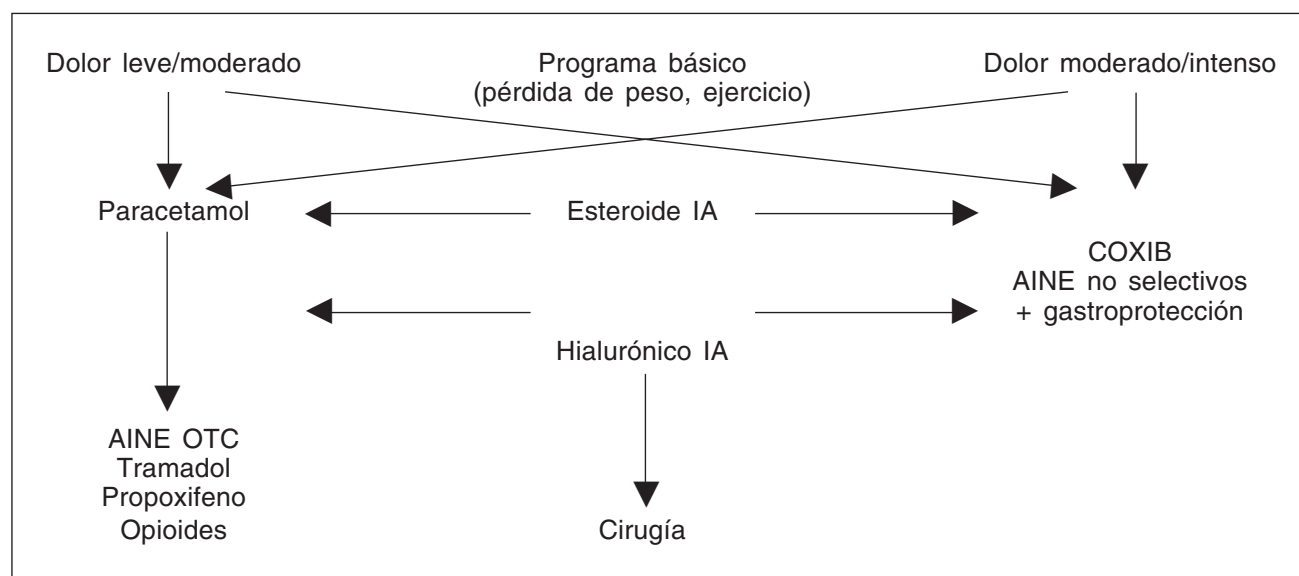


Figura 3. Esquema terapéutico en la artrosis (ACR 2000 Guidelines).

dominante y que alcanza una prevalencia de 1 caso por cada 8.000 habitantes. En ella se producen cientos de adenomas colónicos durante la adolescencia, con una tendencia a malignizarse de prácticamente el 100% y con una edad media de diagnóstico de cáncer colo-rectal de 35 años. Una serie de mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa (APC) están implicadas en la carcinogénesis y la restauración de estas alteraciones mediante la terapia génica podría prevenir o reducir la incidencia de neoplasia intestinal. Además, se ha observado una relación directa entre la expresión de COX 2 y el desarrollo de estos tumores, lo que proporciona una base racional para el uso de COXIB en la prevención de los pólipos y en el desarrollo ulterior de cáncer intestinal. En un estudio publicado recientemente⁶, se observó que la adición de rofecoxib a terapia génica mediada por liposomas, en ratones, provocaba una reducción en el número de pólipos intestinales del 87% frente al grupo control, diferencia que era aditiva cuando se comparaban los diferentes grupos del estudio. La acción preventiva de ambas estrategias terapéuticas parecía mediada por un mecanismo diferente. Estos hallazgos confirman las observaciones de estudios previos que inciden en el papel potencial de estos fármacos en pacientes con alto riesgo de desarrollo de cáncer colo-rectal.

El mecanismo por el cual los COXIB presentan propiedades antineoplásicas no ha sido aclarado hasta la fecha. En estudios experimentales se ha observado que la COX 2 tiene un papel activo en la inducción de angiogénesis. También se han observado acciones directas sobre otras enzimas relevantes en el desarrollo tumoral, como la inhibición de ERK 2, a través de un mecanismo independiente de proteína quinasa 2, con componentes relacionados y no relacionados con prostaglandinas. Estos hallazgos han promovido una intensa investigación sobre el papel de los COXIB en la prevención y tratamiento de neoplasias situadas en otras localizaciones, como esófago⁷, cerebro⁸ y próstata⁹, cuyo desenlace nos permitirá comprobar a corto plazo si las expectativas observadas en modelos animales se cumplen en la clínica.

SEGURIDAD

Seguridad gastrointestinal

El epitelio gastrointestinal sufre una regeneración constante en respuesta a las agresiones y a su

función cotidiana. La utilización de AINE provoca una variedad de problemas en el tracto digestivo que incrementan el riesgo de úlcera, hemorragia y perforación en todos sus tramos. La COX 1 juega un papel esencial en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica y de la arquitectura glandular del intestino delgado, habiéndose observado que su inhibición provoca una disminución de los mecanismos protectores y un incremento de la incidencia de lesiones estructurales cuyo pronóstico es particularmente alarmante en individuos con mayor riesgo basal de complicaciones.

Rofecoxib ha ido mostrando, en sucesivas fases de la investigación que van desde modelos experimentales *in vitro* hasta los más relevantes desde el punto de vista clínico, los ensayos controlados en amplias muestras de pacientes¹⁰, que su perfil de alta selectividad frente a COX 2 proporciona un destacado nivel de seguridad digestiva que alcanza valores muy similares a los del placebo y muy superiores a los de los AINE comparadores. Esta ventaja es la clave en la toma de decisiones, ya que, aunque el riesgo individual en la población sana es bajo, debido a las elevadísimas cifras de consumo actuales de medicación para el dolor y la inflamación, su impacto sobre la salud pública es muy considerable.

En el entorno de limitación de recursos sanitarios en el que nos movemos, es preciso, debido al superior coste de los COXIB frente a los AINE no selectivos, que se diseñen estrategias de uso racional de estos fármacos para mejorar la relación de coste efectividad de nuestras intervenciones terapéuticas. En este sentido, existen varias recomendaciones realizadas por diferentes sociedades científicas que pueden ser consultadas^{11,12}. Además de los factores de riesgo comentados en el apartado de artrosis, se podrían incluir a los pacientes con comorbilidades graves. No obstante, esta categoría está mal definida y poco estudiada en este sentido, lo que deja en manos del médico la decisión de qué pacientes, a su juicio, podrían beneficiarse de la utilización de rofecoxib frente a un AINE, analizando detenidamente, además, las posibles interacciones farmacológicas y los riesgos de efectos extradigestivos de ambas interacciones. En pacientes con antecedentes de úlcera péptica, inactiva en el momento actual, en los que no se ha realizado erradicación de *H. pylori*, se recomienda realizar un test del aliento y, si es positivo, realizar tratamiento erradicador, que puede simultanearse con rofecoxib en coprescripción con IBP hasta que haya finalizado el anterior.

En aquellos pacientes con úlcera péptica activa o reciente, la actitud a tomar es más discutible. Se ha

observado¹³ que las PG dependientes de COX 2 podrían estar implicadas en los mecanismos de reparación de la úlcera gástrica, por lo que, en casos de úlcera activa en esta localización, la utilización de COXIB debería simultanearse con IBP hasta asegurar su curación. Por otro lado, recientes evidencias en modelos animales indican que la COX 2 no interviene en la reparación de la úlcera duodenal, lo que podría tener implicaciones en la práctica, pendientes de definir en estudios en humanos.

Seguridad cardiovascular

Durante los dos últimos años hemos asistido a uno de los más intensos debates ocurridos en el campo de la medicina clínica acerca de la posibilidad de que los COXIB incrementen el riesgo cardiovascular, y se ha especulado mucho sobre si esta acción podría ser un hallazgo casual, una consecuencia de la acción antiagregante («cardioprotectora») de los fármacos comparadores utilizados en los ensayos clínicos (naproxeno en particular, en el estudio VIGOR), o bien por un efecto inherente a su mecanismo de acción («efecto clase»).

Los estudios en animales han mostrado que la activación de las PG es un fenómeno de índole local y su acción va a depender del contexto tisular en que se realice. La COX regula la producción de eicosanoides implicados en la modulación de los procesos fisiológicos de la pared del vaso, que contribuyen a la aterosclerosis y trombosis (agregación plaquetaria, tono vascular y respuesta inflamatoria local). La COX 1 media la producción de tromboxano A₂, un potente vasoconstrictor y agonista plaquetario, mientras que ambas ciclooxygenasas contribuyen a la producción de prostaciclina endotelial, un vasodilatador que inhibe la agregación plaquetaria. Por tanto, una inhibición selectiva de COX 2 podría provocar un desbalance en el equilibrio entre prostaciclina endotelial y tromboxano A₂, que provocaría un gradiente de riesgo cardiovascular frente a AINE comparadores. Este marco teórico podría explicar las diferencias en la incidencia de eventos trombóticos coronarios observados en el estudio VIGOR.

Sin embargo, y a pesar de que la solución definitiva probablemente no se tendrá hasta que dispongamos de ensayos clínicos prospectivos diseñados específicamente para este aspecto particular, los estudios experimentales no han confirmado hasta el momento tales suposiciones teóricas. Se ha observado que los ratones que carecen de receptores relevantes

para PG no suelen exhibir fenotipo cardiovascular. La delección del gen IP, que codifica el receptor para los efectos vasodilatadores de la prostaciclina, no provoca directamente trombosis sino un incremento en la respuesta a los estímulos protrombóticos¹⁴. Recientes evidencias en modelos experimentales de fallo cardíaco hipertensivo indican que la COX 2 podría estar implicada en la inducción de daño y que su inhibición por rofecoxib reduce las consecuencias finales del proceso¹⁵. Asimismo, teniendo en cuenta que la COX 2 está suprarregulada en monocitos/macrófagos activados, los cuales juegan un papel clave en la patogénesis de la aterosclerosis, cuando se observan los efectos de la inhibición de esta enzima en ratones deficientes en el receptor LDL, se observa que frente a los controles, estos ratones tienen una incidencia menor de aterosclerosis precoz¹⁶, y que este efecto se multiplica en ratones que no expresan COX 2, lo que proporciona una clara evidencia genética del papel protrombótico de esta enzima y amplía las posibilidades del tratamiento antiinflamatorio de la enfermedad aterosclerótica.

A pesar de que el marco teórico está proporcionándonos datos de indudable interés, como hemos expuesto, ¿en qué situación nos encontramos, desde el punto de vista clínico? En el momento actual, una serie de estudios¹⁷⁻¹⁹ nos han mostrado que el gradiente diferencial de riesgo entre rofecoxib (dosis de 12,5 mg y 25 mg/d) y AINE es muy discreto y diferente según el poder antiagregante de cada fármaco (Tabla 3). Existe moderada evidencia de que naproxeno se comporta como antiagregante, aunque dado su perfil farmacológico, su inhibición reversible de la COX 1 y la variabilidad propia de su uso en enfermedades crónicas que cursan con dolor, hoy por hoy, no puede ser utilizado como antiagregante. Existen, por tanto, datos suficientes para concluir que, a las dosis recomendadas en la práctica clínica y en individuos sin riesgo cardiovascular, rofecoxib probablemente no tenga ninguna repercusión. En los

Tabla 3. Riesgo de enfermedad coronaria grave en consumidores actuales de antiinflamatorios no esteroideos (tomado de Ray, et al. Lancet 2002;360:1071-3)

No usuario	1,0
Ibuprofeno	0,91 (0,78-1,06)
Naproxeno	0,93 (0,82-1,06)
Celecoxib	0,96 (0,76-1,21)
Rofecoxib ≤25mg	1,03 (0,78-1,35)
Rofecoxib >25mg	1,70 (0,98-2,95)

pacientes con enfermedad concomitante que incrementa el riesgo cardiovascular deberá de coprescribirse antiagregación, teniendo en cuenta que el riesgo gastrointestinal de la utilización concomitante de AINE y aspirina u otros antiagregantes se multiplica.

Seguridad renal

Las prostaglandinas constituyen un sistema cuyas acciones finales van a depender básicamente del entorno celular donde se producen²⁰. En este sentido, son necesarias para la formación normal del riñón y ambas isoformas de la COX van a ejercer papeles fisiológicos en el individuo normal y, sobre todo, en pacientes con flujo renal disminuido. Se ha localizado actividad COX 2 en los vasos glomerulares, en la mácula densa y en las células intersticiales medulares. La COX 1, sin embargo, se expresa en los colectores y en el asa de Henle, además de la microvasculatura renal. Su papel fundamental está relacionado con la secreción de PG vasodilatadores, claves en la preservación del flujo renal en situaciones patológicas de depleción de volumen. La inhibición de esta respuesta hemostática es la causa de la mayor parte de los efectos adversos renales de los AINE.

El perfil de efectos adversos de los COXIB es similar al de los inhibidores no selectivos, lo que podría implicar que la COX 2 tiene un papel más relevante en la homeostasis renal en condiciones de descenso del flujo sanguíneo renal. En general, estas acciones son dependientes de la potencia antiinflamatoria y

de la dosis utilizada, más que de diferencias concretas entre los distintos fármacos. La incidencia de efectos adversos graves es muy baja en individuos sanos, pero se eleva en pacientes con aporte renal comprometido, por lo que en estos casos se extremarán las precauciones al máximo, evitando la prescripción de AINE selectivos y no selectivos en pacientes con Insuficiencia renal, Cirrosis hepática, Insuficiencia cardíaca o HTA no controlada.

EFICIENCIA DE LA PRESCRIPCIÓN DE ROFECOXIB

La utilización de rofecoxib ha mostrado una relación de coste-efectividad adecuada y superior a las estrategias convencionales en pacientes con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales provocadas por AINE que van a precisar tratamiento crónico. A la hora de valorar su eficiencia comparativa, se debe tener en cuenta el coste comparativo de las diferentes intervenciones y que la asociación de inhibidores de la bomba de protones, eficaz para reducir el riesgo de complicaciones gástricas asociadas al uso de AINE no selectivos, no va a resultar de ninguna utilidad para prevenir las complicaciones intestinales que también provocan estos fármacos.

Un análisis farmacoeconómico (Tabla 4) recientemente publicado²¹ muy bien diseñado y elaborado

Tabla 4. Coste comparativo de las diferentes alternativas relacionadas con rofecoxib (tomado de El-Serag HB, et al. Arch Intem Med 2002;162:2105-10)

Estrategia de tratamiento	Coste por paciente/año (US\$)	Eventos GI clínicos por año (%)	Coste Incremental US (\$)	Efectividad Incremental*	Razón de coste-efectividad Incremental**
AINE solo	2.059	6,50	—	—	—
AINE + IBP	2.445	3,25	483	3,25	11.877
AINE + misoprostol	2.301	3,90	242	2,60	9.308
COXIB	1.939	3,25	-120	3,25	D†
Erradicación de H pylori + AINE solo	2.061	5,85	2	0,65	308
Erradicación de H pylori + IBP	2.538	2,93	576	3,58	16.112
Erradicación de H pylori + misoprostol	2.375	3,51	317	2,99	10.595
Erradicación de HP + COXIB	2.032	2,93	-27	3,58	D†

*% reducción en eventos GI anuales.

**2. cantidad por evento GI clínico prevenido en dólares US.

†Dominante

ha confirmado los hallazgos de estudios previos, mostrando que realizando la prescripción con arreglo a las normas de uso racional conocidas, rofecoxib muestra un perfil de eficiencia superior a otras alternativas terapéuticas, lo que deberá tenerse en cuenta a la hora de valorar el impacto de la introducción de este fármaco en enfermedad de alta prevalencia, como son las enfermedades musculoesqueléticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patrono C, Patrignani P, García-Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001;108:7-13.
2. Arbolea LR, de la Figuera E, García MS, Aragón B. Impacto de la introducción de rofecoxib en el tratamiento de la Artrosis: resultados del estudio VICOXX. *Rev Esp Reumatol* 2002;29:430-9.
3. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Rofecoxib for acute postoperative pain: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2002;2:4.
4. Martín G. Visado de inspección para los COXIB. *Rev Esp Econ Salud* 2002;2:38-9.
5. Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD003685.
6. Lew JI, Guo Y, Kim RK, Vargish L, Michelassi F, Arenas RB. Reduction of Intestinal Neoplasia With Adenomatous Polyposis Coli Gene Replacement and COX-2 Inhibition Is Additive. *J Gastrointest Surg* 2002;6:563-8.
7. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;122:1101-12.
8. Patti R, Gumirez K, Reddada P, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human primitive neuroectodermal tumors: effect of celecoxib and rofecoxib. *Cancer Lett* 2002;180:1321.
9. Song X, Ling HP, Johnson AJ, et al. Cyclooxygenase-2, player or spectator in cyclooxygenase-2 inhibitor-induced apoptosis in prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:585-91.
10. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
11. Martín-Mola E, Carbonell-Abelló J, Álvaro-Gracia J, et al. Uso de COXIB. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:341-2.
12. Lanás A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa AINE: posición de los inhibidores de la COX 2. *Gastroenter Hepatol* 2001;24:22-36.
13. Araki H, Komoike Y, Matsumoto M, Tanaka A, Takeuchi K. Healing of duodenal ulcers is not impaired by indomethacin or rofecoxib, the selective COX-2 Inhibitor, in rats. *Digestion* 2002;66:145-53.
14. Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T, et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997;388:678-82.
15. Hocherl K, Dreher F, Kurtz A, Bucher M. Cyclooxygenase-2 inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced cardiovascular failure. *Hypertension* 2002;40:947-53.
16. Linton MF, Fazio S. Cyclooxygenase-2 and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:497-504.
17. Howes LG, Krum H. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and myocardial infarction: how strong is the link? *Drug Saf* 2002;25:829-35.
18. Langman MJ, Mavros P, Sen SS, Kong SX, Watson DJ. Use of antihypertensive therapy among new chronic persistent users of diclofenac, ibuprofen, naproxen, and rofecoxib. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(Suppl 9):121.
19. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-3.
20. Fitzgerald GA, Patrono C. The COXIBs, selective inhibitors of COX-2. *N Eng J Med* 2001;345:433-42.
21. El-Serag HB, Graham DY, Richardson P, Inadomi JM. Prevention of complicated ulcer disease among chronic users of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: The use of a nomogram in cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2105-10.